

⑨ 日本国特許庁(JP)

⑩ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A)

昭61-158983

⑬ Int. Cl.<sup>4</sup>

C 07 D 473/34  
// A 61 K 31/52

識別記号

AAG  
AAH  
ABE  
ABF  
ABG  
ACB  
ACD

庁内整理番号

6664-4C

⑬ 公開 昭和61年(1986)7月18日

審査請求 未請求 発明の数 1 (全7頁)

⑭ 発明の名称 プリン誘導体

⑮ 特 願 昭59-280057

⑯ 出 願 昭59(1984)12月28日

⑰ 発 明 者 湯 木 弘 豊中市南桜塚2-7番1-106  
⑰ 発 明 者 末 岡 廣 幸 豊前市大字八屋704-2  
⑰ 発 明 者 安 本 光 由 福岡県築上郡大平村土佐井763-1  
⑰ 発 明 者 寺 澤 道 夫 中津市中央町2-5-18  
⑰ 発 明 者 今 吉 朋 憲 中津市沖代町1-1-10  
⑰ 出 願 人 吉富製薬株式会社 大阪市東区平野町3丁目35番地  
⑰ 代 理 人 弁理士 高宮城 勝

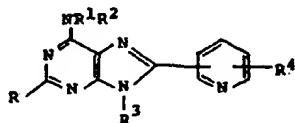
### 明 細 書

#### 1. 発明の名称

プリン誘導体

#### 2. 特許請求の範囲

一般式



で表わされるプリン誘導体またはその医薬上許容しうる酸付加塩。

上記式中、Rは水素、アルキルまたは置換基としてハロゲン、低級アルキルもしくは低級アルコキシの少なくとも1個以上を有していてもよいフェニルを示し、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>は同一または異なって、水素、アルキル、シクロアルキル、ヒドロキシアルキル、ジアルキルアミノアルキル、置換アミノアルキル、アルケニルまたはアラキルを示すか、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>が隣接する窒素原子と結合して複素環を形成する基を示し、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>は同一または異なって、水素または低級アルキルを示す。

#### 3. 発明の詳細な説明

##### 産業上の利用分野

本発明は、新規かつ医薬として有用なプリン誘導体に関する。

##### 従来の技術

英国特許第1201997号明細書には、抗腫瘍活性を有する8-(2-, 3-, および4-ピリジン)プリン化合物が、Journal of Medicinal Chemistry, vol. 11, p.656, 1968 には、キサンチンオキシダーゼ阻害作用を有する8-フェニルアデニン化合物が、ベルギー特許第737949号明細書には、低コレステロール血症剤として有用な9-プリンヒドロキシアルカン酸誘導体が開示されている。

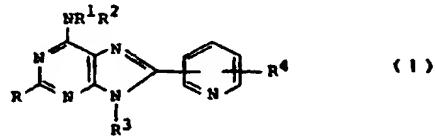
しかしながら、これらを含む先行技術には、抗炎症、鎮痛、解熱作用、抗アレルギー作用、血小板凝集抑制作用を有するプリン誘導体は知られていない。

従って、本発明の目的は抗炎症、鎮痛、解熱作用、抗アレルギー作用、血小板凝集抑制作用を有

する新規プリン誘導体を提供することである。

#### 問題点を解決するための手段

本発明者らは、上記の点に鑑み、鋭意研究を重ねた結果、本発明を完成した。すなわち、本発明は一般式



で表わされるプリン誘導体またはその医薬上許容しうる酸付加塩に関し、当該プリン誘導体はその水和物を含むものである。

上記一般式(1)中、Rは水素、アルキルまたは置換基としてハロゲン、低級アルキルもしくは低級アルコキシの少なくとも1個以上を有していてもよいフェニルを示し、R¹、R²は同一または異なって、水素、アルキル、シクロアルキル、ヒドロキシアルキル、ジアルキルアミノアルキル、環状アミノアルキル、アルケニルまたはアラルキルを示すか、R¹とR²が隣接する窒素原子と結合

8個であり、たとえば、2-ヒドロキシエチル、2-ヒドロキシプロピル、3-ヒドロキシプロピル、4-ヒドロキシブチルがあげられる。ジアルキルアミノアルキルとは各アルキル部分の炭素数が1~8個であり、たとえば、2-ジメチルアミノエチル、2-ジエチルアミノエチル、3-ジメチルアミノプロピル、4-ジメチルアミノブチルがあげられる。環状アミノアルキルとは環状アミノ部分に複素原子としてさらに低級アルキルもしくはヒドロキシアルキルで置換されていてもよい窒素、酸素または硫黄を少なくとも1個有していてもよく、アルキル部分の炭素数は1~8個であり、たとえば、1-ピロリジニルメチル、2-(1-ピロリジニル)エチル、2-ピペリジノエチル、2-モルホリノエチル、3-チオモルホリノプロピル、2-(1-ピペラジニル)エチル、2-(4-メチル-1-ピペラジニル)エチル、2-(4-(2-ヒドロキシエチル)-1-ピペラジニル)エチル、2-(4-メチル-1-ホモピペラジニル)エチルがあげられる。アルケニルと

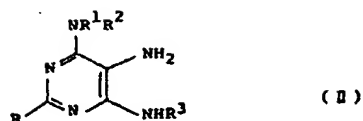
して複素環を形成する基を示し、R¹、R²は同一または異なって、水素または低級アルキルを示す。

本明細書において、アルキルとは炭素数1~8個の直鎖状または分枝状のアルキルを意味し、たとえば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、第3級ブチル、ペンチル、ヘキシル、オクタチルがあげられる。ハロゲンは、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素を意味する。低級アルキルは炭素数1~4個の直鎖状または分枝状のアルキルを意味し、たとえば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、第3級ブチルがあげられる。低級アルコキシとは炭素数1~4個の直鎖状または分枝状のアルコキシを意味し、たとえば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、第3級ブトキシがあげられる。シクロアルキルとは炭素数3~7個の環状飽和炭化水素基であり、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルがあげられる。ヒドロキシアルキルとはアルキル部分の炭素数が1~

8個の直鎖状または分枝状のアルケニルを意味し、たとえば、ビニル、アリル、イソプロペニル、ブテニル、ペンテニル、1-メチル-3-ブテニル、ヘキセニルがあげられる。アラルキルとはアリールアルキルを意味し、たとえばベンジル、2-フェニルエチル、3-フェニルプロピルがあげられる。R¹、R²が隣接する窒素原子と結合して形成される複素環としては、複素原子としてさらに低級アルキルもしくはヒドロキシアルキルで置換されていてもよい窒素、酸素、または硫黄を少なくとも1個有していてもよく、たとえば、1-ピロリジニル、ピペリジノ、1-ピペラジニル、4-メチル-1-ピペラジニル、4-(2-ヒドロキシエチル)-1-ピペラジニル、1-ホモピペラジニル、4-メチル-1-ホモピペラジニル、モルホリノ、チオモルホリノがあげられる。

本発明の一般式(1)の化合物は、たとえば、次の方法により製造することができる。

#### (1)一般式



(式中、各記号は前記と同義である)  
で表わされる化合物と一般式



(式中、Xはカルボキシル、低級アルコキシカルボニル、シアノ、ハロホルミルまたはチオアミドを示し、R⁴は前記と同義である)  
で表わされる化合物とを反応させる方法。

反応は、一般式(II)の化合物の置換基Xの種類により適宜進行するが、好ましくは、ポリリン酸、ポリリン酸エステル、オキシ塩化リン、p-トルエンスルホン酸、塩化水素酸、臭化水素酸、リン酸、塩化チオニル、五酸化リン、ナトリウムエトキシド、カリウム第3級ブトキシドなどの縮合剤の存在下、必要に応じて、ベンゼン、トルエン、キシレン、ピリジン、エタノール、イソプロ

ロール、ジメチルホルムアミドなどの反応に不活性な溶媒中、還流下または耐圧容器内で50～250℃の温度で進行する。

本発明の一般式(I)で示されるプリン誘導体は、遊離塩基または酸付加塩あるいは水和物として、医薬に供し得る。酸付加塩としては医薬上許容されるものであって、塩酸、硫酸、臭化水素酸、リン酸、ギ酸、酢酸、シュウ酸、フマル酸、マレイン酸、クエン酸、酒石酸、リンゴ酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、トルエンスルホン酸などの無機酸、有機酸の塩があげられる。

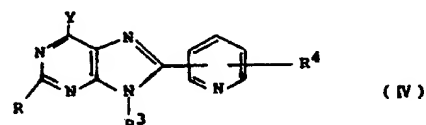
#### 作用及び効果

本発明の一般式(I)の化合物、その医薬上許容しうる酸付加塩または水和物は、たとえば、ウインターらのカラゲニン足浮腫法、ヘンダーショットらのフェニルキノノライズイング法により、また小林らのリボポリサッカライド(LPS)発熱モルモットにおいて抗炎症、鎮痛、解熱作用を示す。

本発明の化合物は、アスピリンなどの酸性非ス

パノール、エチレングリコール、ジエチレングリコールジメチルエーテル、ジメチルホルムアミド、ジオキサンなどの反応に不活性な溶媒中、0～250℃の温度で進行する。

#### (2)一般式



(式中、Yはハロゲンまたはメチルチオ、エチルチオなどの低級アルキルチオを示し、他の記号は前記と同義である)

で表わされる化合物と一般式



(式中、各記号は前記と同義である)

で表わされる化合物とを反応させる方法。

反応は、無溶媒または好ましくは水、トルエン、キシレン、ピリジン、エタノール、イソプロパノ

テロイド抗炎症薬と異なり、潰瘍惹起作用が認められず、副作用の少ない抗炎症、鎮痛、解熱薬として有用である。

また、ニューボールドらのラットアジュバント関節炎を抑制し、慢性関節リウマチ、変形性関節症などの治療に有用性を示し、さらにブラムらの方法による Reverse Passive Arthus 反応を抑制することから、慢性関節リウマチを含め、全身性エリテマトーデス、血清病、過敏性肺炎、慢性糸球体腎炎などのⅢ型アレルギー反応に起因する疾患の治療に有用性を示す。更に、デイ・ロザらの方法を一部改良して行った試験で、ラット腹腔白血球の百日咳菌質食に伴う SRS-A の産生を抑制し、気管支喘息治療薬としての有用性を示す。

さらに、本発明の化合物は、血小板凝集を抑制することから、循環機能改善薬としても有用である。

本発明の化合物は、経口でも非経口でも投与されるが、経口の場合、適宜医薬上許容される 加剤(担体、賦形剤、賦剤など)と混合し、散剤、

錠剤、カプセル剤、トローチ、水剤、シロップ剤、顆粒剤として用いられる。非経口の場合、水溶液もしくは非水性懸濁剤として、静注、筋注、皮下注射などの注射剤、または坐剤、クリーム状軟膏剤として用いられる。

投与量は患者の症状、体重、年齢などにより変わりうるが、通常成人1回あたり0.1~1.0mg/kg体重が適当である。

#### 実施例

以下に実施例をあげて本発明をより一層具体的に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

##### 実施例1

4,5-ジアミノ-6-ジエチルアミノピリミジン5gおよびイソニコチン酸3.4gを乳鉢中で均一に混合粉碎したものをオキシ塩化リン110mlに攪拌下に加え、3時間加熱還流する。反応液を濃縮し残油状物に水180mlを加え溶解し、アンモニア水で中和し析出する結晶を濾取し、水洗後メタノールから再結晶すると、融点260~262℃

出：クロロホルム：メタノール=10：1）で精製し、メタノールから再結晶すると、融点228~230℃の6-ジエチルアミノ-2-メチル-8-(4-ビリジル)プリン2.3gが得られる。

##### 実施例4

4,5-ジアミノ-6-(4-メチル-1-ピベラジニル)-2-フェニルピリミジン4gおよびイソニコチン酸1.7gをオキシ塩化リン80mlに加え、攪拌下、6時間加熱還流する。反応液を濃縮し、残油状物に、水700mlを加え溶解させ、アンモニア水で中和し析出する結晶を濾取し、水洗後、クロロホルム：メタノール=2：1の混合溶媒より再結晶すると、融点333~337℃の6-(4-メチル-1-ピベラジニル)-2-フェニル-8-(4-ビリジル)プリン2.7gが得られる。

##### 実施例5

6-メチルチオ-8-(4-ビリジル)プリン6g、70%エチルアミン水溶液30mlおよび水30mlの混合物をオートクレープに移し、150

の6-ジエチルアミノ-8-(4-ビリジル)プリン3.4gが得られる。

##### 実施例2

4,5-ジアミノ-6-(4-メチル-1-ピベラジニル)ピリミジン3g、イソニコチン酸1.8gおよびポリリン酸45gを窒素気流中、160~170℃で4時間攪拌後、水200mlを加え溶解し、ついでアンモニア水で中和し、析出する結晶を濾取水洗後、メタノールから再結晶すると、融点333~335℃の6-(4-メチル-1-ピベラジニル)-8-(4-ビリジル)プリン1.5gが得られる。

##### 実施例3

4,5-ジアミノ-6-ジエチルアミノ-2-メチルピリミジン5gおよびイソニコチン酸3.2gを乳鉢中で均一に混合粉碎したものをオキシ塩化リン110mlに攪拌下に加え、3時間加熱還流する。反応液を濃縮し残油状物に水180mlを加え溶解し、アンモニア水で中和し析出する結晶を濾取し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒で10時間加熱攪拌する。反応液を濃縮後、メタノールに溶解し、活性炭を約3g加えよく振り混ぜた後、濾過し濃縮する。得られた結晶をエタノール：水=1：1の混合溶媒より再結晶すると、融点308~310℃の6-エチルアミノ-8-(4-ビリジル)プリン1.7gが得られる。

上記実施例及び明細書記載の方法により、次の化合物が得られる。

⑥6-ジメチルアミノ-8-(3-ビリジル)プリン、融点325~326℃

⑥6-ジメチルアミノ-8-(4-ビリジル)プリン、融点335~336℃

⑥6-ジエチルアミノ-8-(2-ビリジル)プリン、融点239~241℃

⑥6-ジエチルアミノ-8-(3-ビリジル)プリン、融点260~262℃

⑥6-ジイソプロピルアミノ-2-メチル-8-(4-ビリジル)プリン、融点213~215℃

⑥6-ジイソプロピルアミノ-2-メチル-8-(3-ビリジル)プリン、融点234~236℃

- ⑤ 6-モルホリノ-8-(4-ビリジル) プリン、融点358~360℃
- ⑥ 2-メチル-6-モルホリノ-8-(3-ビリジル) プリン、融点306~307℃
- ⑦ 2-メチル-6-モルホリノ-8-(4-ビリジル) プリン、融点311~313℃
- ⑧ 6-アミノ-9-エチル-2-メチル-8-(2-ビリジル) プリン、融点243~245℃
- ⑨ 2-メチル-6-ビペリジノ-8-(3-ビリジル) プリン、融点293~295℃
- ⑩ 2-メチル-6-ビペリジノ-8-(4-ビリジル) プリン、融点273~279℃
- ⑪ 8-(4-ビリジル)-6-(1-ピロリジニル) プリン、融点345~350℃
- ⑫ 8-(3-ビリジル)-6-(1-ピロリジニル) プリン、融点324~325℃
- ⑬ 2-メチル-8-(4-ビリジル)-6-(1-ピロリジニル) プリン、融点304~305℃
- ⑭ 6-ジエチルアミノ-2,9-ジメチル-8-(4-ビリジル) プリン、融点130~131℃
- ⑮ エチル) アミノ)-8-(4-ビリジル) プリン、融点221~223℃
- ⑯ 6-ジブチルアミノ-8-(4-ビリジル) プリン、融点236~237℃
- ⑰ 6-ジエチルアミノ-2-(4-メトキシフェニル)-8-(4-ビリジル) プリン、融点250~252℃
- ⑱ 2-メチル-6-(4-メチル-1-ビペラジニル)-8-(4-ビリジル) プリン、融点276~278℃ (分解)
- ⑲ 6-(4-メチル-1-ビペラジニル)-2-(4-メチルフェニル)-8-(4-ビリジル) プリン、融点301~305℃ (分解)
- ⑳ 6-(N-(2-ヒドロキシエチル)-N-メチルアミノ)-8-(4-ビリジル) プリン、融点286~289℃
- ㉑ 6-シクロヘキシルアミノ-8-(4-ビリジル) プリン、融点317~319℃
- ㉒ 6-(2-フェニルエチル) アミノ-8-(4-ビリジル) プリン、融点290~292℃
- ㉓ 2,9-ジメチル-6-ビペリジノ-8-(4-ビリジル) プリン、融点151~153℃
- ㉔ 6-ジエチルアミノ-9-メチル-8-(4-ビリジル) プリン、融点109~110℃
- ㉕ 6-ジエチルアミノ-2-フェニル-8-(4-ビリジル) プリン、融点314~316℃
- ㉖ 2-フェニル-6-ビペリジノ-8-(4-ビリジル) プリン、融点360℃以上
- ㉗ 2-フェニル-8-(4-ビリジル)-6-(1-ピロリジニル) プリン、融点360℃以上
- ㉘ 2-(4-メチルフェニル)-6-モルホリノ-8-(3-ビリジル) プリン、融点318~320℃
- ㉙ 2-(4-フルオロフェニル)-6-ビペリジノ-8-(4-ビリジル) プリン、融点360℃以上
- ㉚ 2-(4-フルオロフェニル)-8-(4-ビリジル)-6-(1-ピロリジニル) プリン、融点350℃以上
- ㉛ 6-[N-メチル-N-(2-ジメチルアミノ-2-(4-フルオロフェニル)-6-(4-メチル-1-ビペラジニル)-8-(4-ビリジル) プリン、融点320~330℃ (分解)]
- ㉜ 6-[4-(2-ヒドロキシエチル)-1-ビペラジニル]-8-(4-ビリジル) プリン、融点302~306℃
- ㉝ 6-(2-モルホリノエチルアミノ)-8-(4-ビリジル) プリン、融点268~271℃
- ㉞ 2-(3,4-ジメトキシフェニル)-6-(4-メチル-1-ビペラジニル)-8-(4-ビリジル) プリン、融点281~283℃
- ㉟ 6-(4-メチル-1-ホモビペラジニル)-2-フェニル-8-(4-ビリジル) プリン、融点318~321℃
- ㊱ 6-(N,N-ビス(2-ヒドロキシエチル)アミノ)-8-(4-ビリジル) プリン、融点243~248℃
- ㊲ 6-オクチルアミノ-8-(4-ビリジル) プリン、融点245~246℃
- ㊳ 2-イソプロピル-8-(4-ビリジル)-6-

(1-ピロリジニル)アリン、融点305~307℃

②-イソプロピル-6-(4-メチル-1-ピペラジニル)-8-(4-ピリジル)アリン、融点271~273℃

②-(4-クロロフェニル)-6-(4-メチル-1-ピペラジニル)-8-(4-ピリジル)アリン、融点306~310℃

②-メチル-6-ピペリジノ-8-(5-エチル-2-ピリジル)アリン、融点196~198℃

⑥-(4-(2-ヒドロキシエチル)-1-ピペラジニル)-2-フェニル-8-(4-ピリジル)アリン、融点324~326℃

⑥-(N-(3-ジメチルアミノプロピル)-N-メチルアミノ)-2-フェニル-8-(4-ピリジル)アリン、融点278~281℃

⑥-((1-メチル-3-ブテン-1-イル)アミノ)-8-(4-ピリジル)アリン、融点290~293℃

打錠機により、直径8mmの平面片を用いて打錠する。

本発明を上述の明細書および包含される実施例で十分に説明したが、本発明の精神と範囲に反することなく種々に変更、修飾することができる。

特許出願人 吉富製菓株式会社

代理人 弁理士 高宮城 勝

#### 製剤処方例

化合物(1) 50.0mgを含有する錠剤は次の処方により調製することができる。

化合物(1)	50.0mg
乳糖	68.5mg
トウモロコシデンプン	30.0mg
結晶セルロース	20.0mg
ポリビニルピロリドンK-30	2.0mg
タルク	4.0mg
ステアリン酸マグネシウム	0.5mg
	175.0mg

化合物(1)をアトマイザーにより粉碎し、平均粒子径10μ以下の微粉とする。化合物(1)、乳糖、トウモロコシデンプンおよび結晶セルロースを、練合機中で混合したのち、ポリビニルピロリドン糊液を加えて、20分間練合する。練合物を200メッシュの篩を通して遊粒し、50℃の熱風乾燥機中で、水分3~4%となるまで乾燥し、24メッシュの篩を通したのち、タルクおよびステアリン酸マグネシウムを混合し、ロータリー式

#### 手続補正書 (自発)

昭和61年 2月7日

特許庁長官 宇賀 道 郎 殿



#### 1. 事件の表示

昭和59年特許願第280057号

#### 2. 発明の名称

アリン誘導体

#### 3. 補正をする者

事件との関係 特許出願人

住 所 大阪市東区平野町3丁目35番地

名 称 吉富製菓株式会社 (ほか1名)

(672) 代表者 奥 田 充 夫

#### 4. 代理人

住 所 大阪市東区平野町3丁目35番地

吉富製菓株式会社内

氏 名 弁理士(6630)高宮城 勝



#### 5. 補正の対象

明細書の発明の詳細な説明の欄

6. 補正の内容

明細 第19頁末行 下に以下の記載を挿入する。

- 「⑤ 2-(4-クロロフェニル)-6-(4-メチル-1-ピペラジニル)-8-(3-ピリジル) プリン、融点312~315℃
- ⑥ 2-(4-クロロフェニル)-6-(4-メチル-1-ピペラジニル)-8-(2-ピリジル) プリン・塩酸塩、融点328~331℃(分解)
- ⑦ 6-(4-エチル-1-ピペラジニル)-2-(4-クロロフェニル)-8-(4-ピリジル) プリン、融点305~310℃
- ⑧ 2-(4-クロロフェニル)-6-(4-メチル-1-ホモピペラジニル)-8-(4-ピリジル) プリン、融点280~283℃
- ⑨ 6-(4-エチル-1-ピペラジニル)-2-(4-メトキシフェニル)-8-(4-ピリジル) プリン、融点270~275℃」

以 上